CORELAŢII CLINICO-PARACLINICE ALE EFECTELOR TERAPIEI CU INTERFERON BETA-1B ÎN SCLEROZA MULTIPLĂ

Irene Davidescu
UMF Carol Davila, Spitalul Clinic Colentina, Bucureşti

REZUMAT

Prezentăm rezultatele terapiei cu interferon beta-1b la un lot de 38 de pacienţi trataţi timp de 3 ani, având o vârstă medie de 32,61 ani şi o vechime medie a bolii la iniţierea terapiei de 3,68 ani, cu EDSS iniţial de 2,31 şi o rată medie iniţială a puseelor de 4 pe an. Evoluţia clinică per ansamblu a fost favorabilă la peste 75% dintre pacienţi. După cum era de aşteptat, evoluţia cea mai bună au avut-o pacienţii cu vârstă medie iniţială mai mică şi scor EDSS iniţial sub 3,0 la iniţierea terapiei. Efectele adverse pe calea hematologică au fost minore şi nu au determinat întreruperea terapiei. Aspectele imagistice au arătat ameliorări mai puţin nete comparativ cu evoluţia clinică cuantificată prin scorul EDSS.

ABSTRACT

We present the results of therapy with interferon beta-1b in a lot of 38 patients with multiple sclerosis, treated during 3 years, having a mean age of 32.61 years and a mean time of evolution of the disease of 3.68 years at the beginning of the treatment, with a mean EDSS score of 2.31 and a mean number of relapses of 4/year. The clinical outcome was favorable for more than 75% of the patients. The best evolution was, as expected in patients with a lower age and EDSS score at the initiation of therapy. The haemathological adverse events were not very important and didn't cause the drug interruption. The imagistic aspects showed lesser improvement comparatively with the clinical assessment by EDSS score.

Lotul de pacienţi aflaţi în tratament cu Betaferon, a fost alcătuit din 38 de pacienţi cu scleroză multiplă, care au fost urmăriţi timp de 3 ani, din anul 2000 până în anul 2003, având următoarele **caracteristici iniţiale,** deci la instituirea terapiei:

- Din punct de vedere al repartiţiei pe **sexe:**
  - 28 de femei
  - 10 bărbaţi
- Din punct de vedere al **formei de boală:**
  - 5 pacienţi cu formă SP
  - 33 de pacienţi cu formă RR
- Din punct de vedere al **vârstei medii** a pacienţilor:
  - 32,61 ani la întreg lotul
  - 32,68 ani la lotul de femei
  - 32,40 la lotul de bărbaţi
- Din punct de vedere al **vechimii bolii:**
  - o medie de 3,68 ani de boală
- Din punct de vedere al **numărului de pusee anuale** avute înainte de iniţierea tratamentului:
  - o medie de 4 pusee/an
- Din punct de vedere al stării clinice, evaluate prin **scorul EDSS iniţial:**
  - o medie a EDSS de 2.31
- Din punct de vedere al afectării funcţionale stabilite la examinarea clinică şi cuantificată prin **scorurilor funcţionale** utilizate la stabilirea finală a scorului EDSS:
  - Funcţiile piramidale: afectate la toţi pacienţii (100%)
  - Funcţiile cerebeloase: afectate la 16 pacienţi (42,10%)

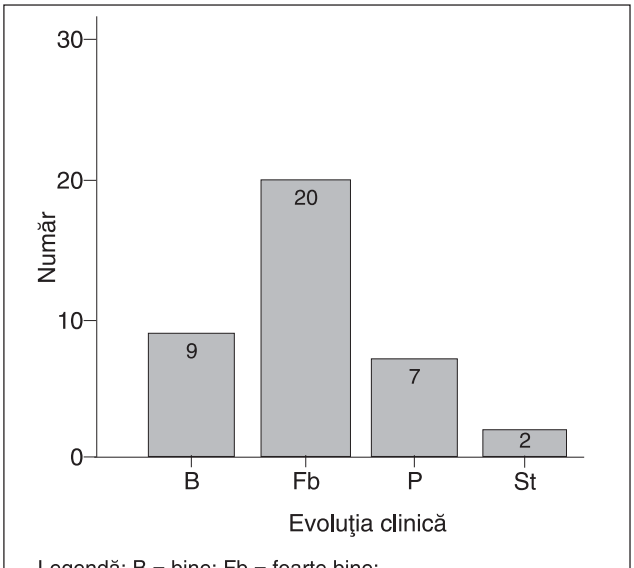

Figura 1
Repartiţia lotului în funcţie de evoluţia clinică

– Funcţiile trunchiului cerebral: afectate la 9 pacienţi (23,68%)
– Funcţiile senzitive: afectate la 2 pacienţi (5,26%)
– Funcţiile sfincteriene: afectate la 12 pacienţi (31,57%)
– Funcţiile vizuale: afectate la 5 pacienţi (13,15%)
– Funcţiile mentale: afectate la 1 pacient (2,63%)
– Alte funcţii afectate: prezenţa fatigabilităţii la 13 pacienţi (34,21%)

Remarcăm că, majoritatea pacienţilor din lotul cu Betaferon a răspuns foarte bine (52,63%) sau bine (23,68%) la administrarea terapiei timp de 3 ani, iar grupul celor care au prezentat progresivitate sau au avut evoluţie staţionară a fost sub 25% din totalul pacienţilor.

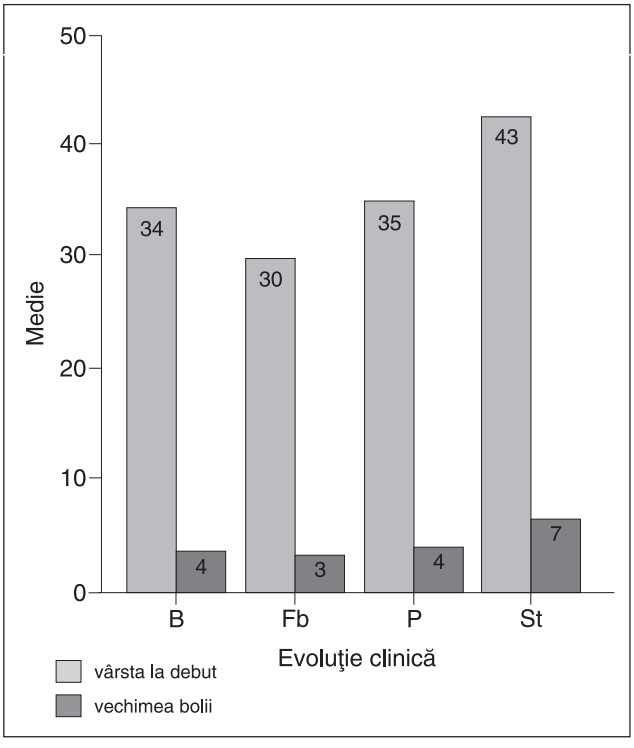

Figura 2
Evoluţia clinică în funcţie de vârsta iniţială şi vechimea bolii

Se observă că, pe parcursul celor trei ani de tratament cu Betaferon, pacienţii care au răspuns cel mai bine la tratament, având o evoluţie clinică foarte bună, au fost cei cu vârsta cea mai mică la iniţierea terapiei şi cu o vechime a bolii de circa 3 ani (cea mai mică comparativ cu celelalte grupuri care au răspuns bine, cu progresivitate a bolii, sau cu evoluţie staţionară), fapt concordant cu datele din literatură, care au demonstrat prin studii multicentrice că eficacitatea maximă a tratamentului imunomodulator se înregistrează la vârste mai tinere şi la forme cât mai precoce diagnosticate, deci cu timp de evoluţie mai scurt. Remarcăm faptul destul de surprinzător al similitudinii între cele două grupuri care au răspuns bine, respectiv cel care a fost alcătuit din pacienţi care au prezentat o progresivitate a bolii în ciuda terapiei imunomodulatoare, şi anume o vârstă medie de 34-35 ani la iniţierea terapiei şi o vechime a bolii de circa 4 ani. Aici se pune problema care au fost **diferenţele** clinice dintre cele două subgrupuri şi dacă pot fi identificaţi factori care să indice posibila neresponsivitate la tratament. Diferenţa de un singur an în ceea ce priveşte vechimea bolii, faţă de grupul care a răspuns cel mai bine la tratament, dar de 5 ani în ceea ce priveşte vârsta la iniţierea terapiei ne face să ne gândim la faptul că, în lotul studiat, a fost mai importantă vârsta iniţială a pacienţilor şi mai puţin vechimea bolii.

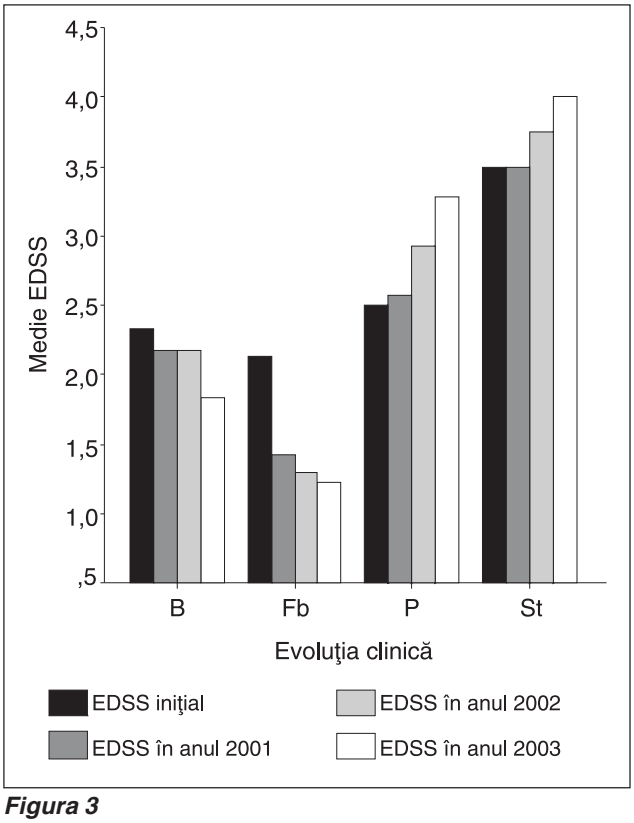

Figura 3
Evoluţia clinică în funcţie de EDSS

În ceea ce priveşte evoluţia clinică înregistrată pe parcursul celor trei ani de tratament, corelată cu scorurile EDSS evaluate anual, se poate observa faptul că, grupul care a răspuns cel mai bine la tratament a fost cel la care EDSS iniţial a fost cel mai mic (o medie de 2,1), iar îmbunătăţirea stării clinice apreciată prin scăderea valorii scorului EDSS a fost cel mai vizibilă (scăderea EDSS în anul 2001 la 1,4, în anul 2002 la 1,3 şi în anul 2003 la 1,2), remarcând faptul că efectul maxim al terapiei a fost înregistrat în primul an de tratament, cu efect

favorabil prezent şi în următorii ani de urmărire clinică.

Grupul de pacienţi care a răspuns bine la terapia cu Betaferon, a pornit de la o medie EDSS de 2,3 (similară cu cea a grupului care a răspuns foarte bine), dar responsivitatea la terapie a fost obţinută practic pe parcursul a trei ani de tratament, cu o scădere a EDSS la 1,8 în anul 2003.

În ceea ce priveşte grupul care a prezentat o progresivitate a bolii în ciuda terapiei, acesta a fost alcătuit din pacienţi care au pornit de la un EDSS mediu iniţial de 2,5, care în anul 2001 a fost de 2,6, în anul 2002 de 2,9, iar în 2003 a ajuns la 3,3, ceea ce ne arată practic faptul că, aşa cum este descris dealtfel şi în literatura de specialitate, după un an de tratament imunomodulator, se pot identifica pacienţii neresponsivi la terapie şi se poate lua decizia sistării tratamentului şi încercării unor alte opţiuni terapeutice, cum ar fi imunosupresia. Acelaşi aspect s-a înregistrat şi la pacienţii care au prezentat o evoluţie staţionară din punct de vedere clinic pe parcursul tratamentului cu Betaferon, acest grup pornind de la un EDSS mediu de 3,5, cu o valoare identică în anul 2001, după care s-a înregistrat o creştere a EDSS, la 3,8 în anul 2002 şi la 4 în anul 2003. În ceea ce priveşte practic acest ultim grup, trebuie să ne gândim şi prin prisma structurii grupului (după cum am văzut era alcătuit din pacienţi cu o vârstă medie la iniţierea terapiei de 43 de ani şi cu o vechime medie a bolii de 7 ani), că la aceşti pacienţi nu existau motive temeinice de iniţiere a terapiei imunomodulatoare chiar dacă au fost respectate criteriile de includere, şi practic era de aşteptat să nu se înregistreze rezultate favorabile nici măcar din punctul de vedere al opririi în evoluţie a bolii, desigur considerându-se că nu este etic să nu oferi posibilitatea încercării unui astfel de tratament, dar în condiţiile în care numărul pacienţilor care pot beneficia de aceste tratamente extrem de scumpe este limitat, cât de etic este să privezi de tratament un pacient potenţial responsiv (din punct de vedere statistic) faţă de unul potenţial neresponsiv, cel puţin intuitiv? Totuşi dacă stăm să analizăm acest aspect în lotul studiat observăm că numărul pacienţilor din acest ultim grup a fost doar de 2 pacienţi.

În ceea ce priveşte aprecierea evoluţiei clinice funcţie de numărul de pusee înregistrat iniţial şi ulterior, pe parcursul tratamentului, remarcăm în mod clar faptul că, la toate cele patru subtipuri de evoluţie clinică s-a înregistrat o scădere a numărului mediu de pusee pe parcursul tratamentului imunomodulator. Subgrupul de pacienţi care a răspuns cel mai bine la terapie a fost cel care a pornit de la

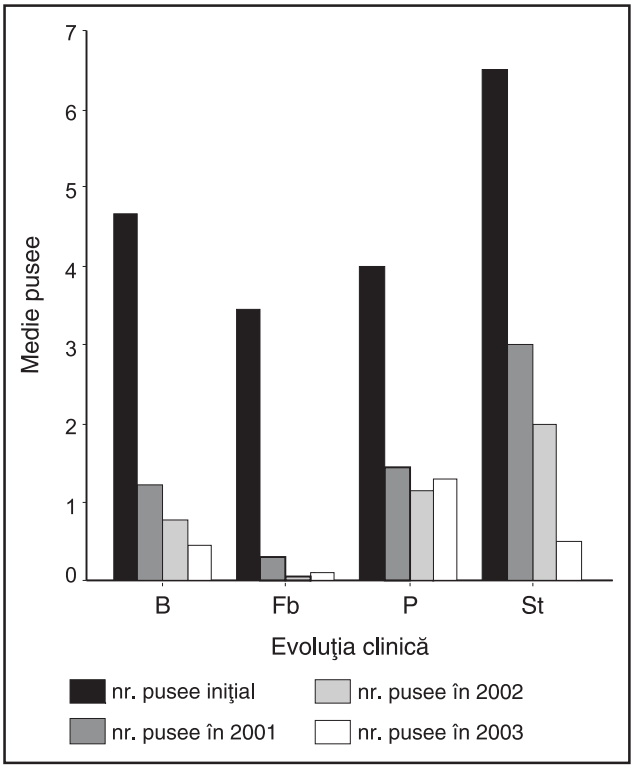

Figura 4
Evoluţia clinică în funcţie de numărul de pusee înregistrat pe parcursul terapiei

cel mai mic număr mediu iniţial de pusee (în medie, 3 pusee pe an înainte de iniţierea terapiei), ajungându-se la final, după trei ani de imunomodulare cu Betaferon, ca numai 2 pacienţi din 20 (adică doar 10%) să mai prezinte câte un puseu în al treilea an de tratament.

Subgrupul de pacienţi care a răspuns bine la terapie a pornit de la o medie iniţială a puseelor de aproximativ 5 pusee pe an, pentru ca după trei ani de tratament numai 3 pacienţi din 9 (adică 33,33%) să mai prezinte câte un puseu clinic. Desigur, numărul de pacienţi luat în considerare iniţial nu este semnificativ statistic şi datele nu pot fi extrapolate, dar nu poate fi negat numărul mare al pacienţilor responsivi la terapie din punctul de vedere al scăderii ratei anuale a puseelor clinice de recădere.

Subgrupul de pacienţi care au prezentat progresivitate clinică pe parcursul terapiei, a pornit de la o medie iniţială a puseelor de aproximativ 4 pusee pe an, şi din 7 pacienţi, 5 au prezentat pusee în al treilea an de terapie, progresivitatea bolii remarcându-se şi din acest punct de vedere, chiar dacă mai puţin comparativ cu evoluţia clinică apreciată prin scorul EDSS.

În ceea ce priveşte pacienţii care au prezentat o evoluţie staţionară sub tratament, şi aceştia au înregistrat o scădere la jumătate a numărului mediu de pusee, dar analiza lor statistică nu este concludentă,

deoarece acest subgrup a fost alcătuit practic doar din 2 pacienţi.

Din punct de vedere al parametrilor biologici au fost efectuate controale periodice, la 3 luni, cu recoltare de hemoleucogramă completă şi probe biochimice (transaminaze, uree, creatinină, glicemie, lipidogramă). Valorile normale ale parametrilor biologici au fost:

- Hemoglobina: între 11,7-15 g/dl la femei şi între 12,3-17,7 g/dl la bărbaţi
- Leucocite: între 4000-11000/mm^2
- Trombocite: între 150000-450000/mm^2
- Transaminaze: TGO între 10-38UI/dl şi TGP între 10-41UI/dl

Pe parcursul primului an de terapie cu Betaferon, 35 de pacienţi (92,11%) au prezentat probe biologice fără modificări patologice, doar 2 pacienţi (5,26%) au prezentat frust sindrom anemic şi un pacient (2,63%) a avut trombocitopenie moderată.

În ceea ce priveşte repartiţia funcţie de sex, la sfârşitul primului an de urmărire sub tratament cu Betaferon, toţi pacienţii de sex masculin au prezentat probe biologice în limite normale, pe când în sublotul de femei, doar 89% nu au prezentat modificări ale probelor biologice, 2 paciente (7%) au avut anemie şi o pacientă a prezentat trombocitopenie.

Corelaţiile legate de vârsta medie la iniţierea tratamentului şi vechimea bolii, precum şi funcţie de scorul EDSS iniţial şi cel cuantificat la finalul primului an de tratament cu Betaferon, arată faptul că, valorile normale ale probelor biologice după primul an de tratament s-au înregistrat la pacienţii cu o vârstă medie iniţială de 33 de ani şi cu o vechime a bolii de circa 4 ani, iar grupul celor care au prezentat modificări ale parametrilor biologici, anemie, respectiv trombocitopenie, au avut vârste medii iniţiale mai mici şi vechimi ale bolii de asemenea mai scăzute. Este vorba de 2 paciente de 26, respectiv 30 de ani, cu o vechime a bolii de 3, respectiv 1 an, şi de o pacientă de 23 de ani cu scleroză multiplă de 1 an, care a prezentat trombocitopenia; desigur că nu se pot trage concluzii semnificative statistic, dar este vorba de paciente la vârste mai tinere, şi la debutul bolii, ştiind faptul că apariţia bolii la vârste mai mici se asociază frecvent cu tipuri de evoluţie mai grave şi poate cu o reactivitate mai aparte a organismului faţă de intervenţia terapeutică a imunomodulatoarelor la debutul formei recurent remisive când procesele imune sunt maxime.

După doi ani de tratament cu Betaferon, 33 de pacienţi (86,84%) au prezentat probe biologice normale, 2 pacienţi (5,26%) au prezentat anemie uşoară şi 3 pacienţi au avut trombocitopenie moderată (7,89%). În ceea ce priveşte repartiţia pe sexe, anemia a survenit la 7% dintre femei, adică 2 paciente, respectiv cele care au avut şi după primul an de tratament modificări ale valorilor hemoglobinei (de 26, respectiv de 30 de ani), iar trombocitopenia la 11% dintre femei, adică la 3 paciente, una fiind cea de 23 de ani care a avut această modificare patologică chiar din primul an de tratament, şi încă 2 paciente de 50, respectiv 31 de ani şi cu o vechime a bolii de 16, respectiv 4 ani la iniţierea terapiei cu Betaferon. Nu s-au înregistrat tulburări ale funcţiilor hematologice la pacienţii de sex masculin nici în cel de-al doilea an de tratament.

În cel de-al treilea an de tratament cu Betaferon, 29 de pacienţi (76,31%) nu au prezentat în continuare tulburări hematologice, în schimb au apărut câteva cazuri de asociere a anemiei şi trombocitopeniei, la pacienta de 31 de ani care a avut anemie sub tratament chiar din primul an şi la cea de 31 de ani care a prezentat trombocitopenie din al doilea an de tratament. Anemia simplă a fost prezentă la pacienta de 26 de ani care a avut chiar din primul an această modificare patologică, şi a mai apărut un caz nou la o pacientă de 24 de ani cu un an de evoluţie la iniţierea terapiei. Trombocitopenia izolată a fost prezentă în 5 cazuri, 2 fiind cele cu modificări din primul an de tratament (pacienta de 23 de ani), respectiv din cel de-al doilea an de terapie (pacienta de 50 de ani), iar celelalte cazuri fiind nou apărute după trei ani de tratament cu Betaferon, la paciente de 20, 39, respectiv 41 de ani şi o evoluţie a bolii de 2, 7, respectiv 5 ani la iniţierea terapiei.

Investigaţia imagistică a fost efectuată anual, cu administrare de substanţă de contrast la toţi pacienţii lotului tratat cu Betaferon.

După primul an de terapie nu au apărut nici un fel de modificări la nici un pacient.

Abia la efectuarea celei de-a doua explorări imagistice, s-a constatat că, la 4 pacienţi (10,52%) a apărut o ameliorare a aspectelor imagistice, restul de 34 de pacienţi păstrând aceleaşi imagini, fără modificări notabile.

În ceea ce priveşte repartiţia funcţie de sex, ameliorarea aspectelor imagistice s-a observat la sublotul de bărbaţi, fiind vorba de 4 pacienţi. Trei dintre ei au fost iniţial cu formă recurent remisivă de boală (având 24, 32, respectiv 40 de ani şi 4, 3, respectiv 1 an de evoluţie a bolii la instituirea terapiei imunomodulatoare), dar la finalul urmăririi trecuseră deja în faza de progresivitate a bolii, iar un pacient era de la debut în faza secundar progresivă de boală (având 53 de ani şi 5 ani de evoluţie a bolii la iniţierea terapiei).

La finalul celui de-al treilea an de tratament cu Betaferon, investigaţia imagistică a relevat faptul că, 30 de pacienţi (78,96%) au prezentat în continuare aspecte nemodificate ale evaluării imagistice, 4 pacienţi (10,52%) au avut ameliorări ale leziunilor, iar 4 (10,52%) au prezentat o agravare lezională la nivel cerebral.

Din punct de vedere al repartiţiei pe sexe, 50% din sublotul de bărbaţi a prezentat aspecte nemodificate din punct de vedere imagistic, 20% au avut o ameliorare lezională (este vorba de un pacient de 23 de ani şi unul de 44 de ani, cu o evoluţie a bolii de 3, respectiv 1 an la iniţierea terapiei), iar 30% au prezentat o agravare a aspectelor imagistice (este vorba de 3 din cei 4 bolnavi care în anul 2 de urmărire au prezentat o ameliorare imagistică: pacienţii de 32, 40 şi 53 de ani). Pacientul de 24 de ani care a avut o ameliorare a leziunilor în anul al doilea de tratament a prezentat aspecte nemodificate la urmărirea imagistică din al treilea an.

În sublotul de femei, aspectele nemodificate s-au menţinut la 89% dintre paciente, 7% au prezentat ameliorare a leziunilor (este vorba de o pacientă de 27 de ani şi una de 41 de ani, cu un timp de evoluţie a bolii de 2, respectiv 1 an la iniţierea terapiei). O pacientă a prezentat o agravare lezională din punct de vedere imagistic, având 25 de ani şi 3 ani de evoluţie a bolii la începerea tratamentului.

CONCLUZII

- Terapia imunomodulatoare cu Betaferon a fost bine tolerată pe o perioadă de 3 ani, cât a durat urmărirea pacienţilor.
- Efectele benefice au fost în mod cert mai bune la pacienţii cu o vârstă iniţială medie şi cu o vechime mai mică a bolii la instituirea terapiei.
- Cel puţin în mod teoretic, după primul an de tratament au putut fi identificaţi pacienţii neresponsivi la terapie.
- Efectele adverse apărute pe calea hematologică au fost minore şi nu au condus la întreruperea tratamentului, fiind întâlnite numai la femei.
- Aspectele imagistice au arătat ameliorări mai puţin nete decât evoluţia clinică evaluată prin scorul EDSS, apărând abia după cel de-al doilea an de tratament.

BIBLIOGRAFIE

1. **Băjenaru O, Popescu C.D., Tiu C., Marinescu D., Iana Gh –** Ghid de diagnostic şi tratament pentru scleroza multiplă, Neurologie – *Ghiduri de diagnostic şi tratament;* ed. Medicală Amaltea, 2005: 116-139
2. **Băjenaru O –** Tratamentul imunomodulator în scleroza multiplă-indicaţii, beneficii şi limite; *Rev. Soc Rom de Neurol,* vol1, Nr. 1, 17
3. **Calabresi P. A –** Considerations in the treatment of relapsing-remmiting multiple sclerosis; *Neurology* 2002;58:S10-S22
4. **Ford CC –** Long-term experience with current disease-modifying drugs in multiple sclerosis; *J Neurol* 2006 Nov; 253 Suppl 6:vi37-vi44.
5. **Frank J.A. & contributors –** Interferon beta-1b slows progression of atrophy in RRMS; *Neurology,* 2003;62:719
6. **Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Bauer L, Jakobs P, Pohl C, Sandbrink R –** Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes; *Neurology* 2006 Oct 10;67(7):1242-9.
7. **Montalban Xavier –** The pros and cons of early treatment of relapsing forms of multiple sclerosis; Journal of Neurology Volume 251, *Supplement* 4, September 2004, Pages: iv30 - iv34
8. **Montalban X –** The importance of long-term data in multiple sclerosis; *J Neurol* 2006 Nov; 253(Supplement 6):vi9-vi15
9. **Rudick A Richard –** The Case for Early Diagnosis and Treatment In Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. *Int J MS Care* sept 1999; 1: 1-6.
10. **The Interferon Beta Dose Reduction Study –** High-dose, frequently administrated interferon beta therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis must be maintained over the long term. *Journal of Neurological Sciences* Jul. 2004; 222: 1-2.